THE RECOVERY KERNEL

Siri Rujukan Neurologi.

ΔFosB

MOLEKUL KEBIASAAN

Mekanisme, Genetik, Pengujian, dan Masa Pemulihan — Edisi Kedua.

⚠ SUMBER PENGETAHUAN DAN PENGAJARAN UNTUK MENGURANGKAN KEROSAKAN — BUKAN NASEHAT PERUBATAN ATAU UJIAN GENETIK.

Dalam situasi krisis, hubungi 999 atau hantar mesej ke 03-7627 2929.

Nota sebelum anda bermula.

Ini adalah edisi kedua panduan ini, yang diperluas dengan mekanisme molekul yang lebih tepat, genetik eksperimen sebenar di sebalik kestabilan ΔFosB (berbeza dengan genetik panel komersial yang boleh diuji oleh kebanyakan orang), bahagian tentang apa yang boleh dan tidak boleh diketahui oleh ujian DNA dan epigenetik pada masa ini, dan dua soalan yang sering muncul dalam komuniti pemulihan: mengapa penggunaan pelbagai jenis dadah seolah-olah menyukarkan pemulihan kepada keadaan normal, dan mengapa kekelapan selepas rehat yang disengaja sering kembali dengan kekuatan penuh hampir serta-merta.

Peraturan yang sama seperti edisi pertama masih berlaku: ΔFosB belum pernah diukur secara langsung dalam otak manusia yang hidup. Segala yang berkaitan dengan pengumpulan dan penghilangan ΔFosB berasal dari kajian pada tikus, eksperimen manipulasi gen menggunakan vektor virus, dan sejumlah kajian tisu manusia selepas kematian. Garis masa yang berkaitan dengan manusia di sini adalah anggaran, dan ia dilabelkan dengan jelas sebagai sedemikian. Apabila edisi ini lebih yakin berbanding edisi sebelumnya, ia adalah kerana sains yang mendasarinya lebih khusus—bukan kerana ketidakpastiannya telah hilang.

Kunci Bukti

Tahap bukti yang sama yang digunakan sepanjang kompendium Recovery Kernel juga terpakai di sini:

- TERBUKTI — bukti yang kuat, berulang, dan mencapai konsensus (biasanya konsensus model haiwan untuk ΔFosB secara khusus; konsensus manusia jika dinyatakan).
- MUNGKIN — data mekanistik atau observasi yang konsisten yang menunjukkan arah yang sama.
- MUNJUL — mungkin, pada tahap awal, belum ada kesepakatan.
- PENGALAMAN PENGGUNA/SISTEM — corak yang digunakan dalam sintesis rangka kerja ini; anggap sebagai hipotesis, bukan fakta.
- KONTROVERSI/CAMPURAN — terdapat perbezaan pendapat dalam kajian ilmiah.
- TIDAK TERBUKTI — disertakan kerana orang bertanya, tetapi masih tiada bukti kukuh.

1. Apakah sebenarnya ΔFosB — Mekanismenya, secara lengkap.

[DITETAPKAN] (model haiwan; laluan khusus ini telah dikaji dengan baik dalam literatur neurosains berkaitan dengan kumpulan Eric Nestler).

ΔFosB ialah varian salinan terpotong daripada gen FOSB, dan ia berfungsi sebagai faktor transkripsi — protein yang menghidupkan atau mematikan gen lain — yang terpusat di nukleus akumbens, striatum dorsal, dan girus dentata hippocampus. Alasan mengapa ia bertumpu dan bukannya ditetapkan semula selepas setiap pendedahan adalah disebabkan oleh dua peristiwa biokimia berurutan:

- Penyambungan (splicing) menghilangkan pintu keluar. Di bawah rangsangan berulang, sebuah rangkaian pensinyalan (yang melibatkan aktivasi reseptor dopamin D1, jalur Activin/ALK4, dan kompleks protein SMAD3–PCBP1) menyebabkan pra-mRNA FOSB disambungkan secara berbeza daripada biasanya. Protein ΔFosB yang dihasilkan kekurangan kawasan terminal C yang digunakan oleh FosB utuh untuk menandakan dirinya untuk pemusnahan yang cepat oleh sistem ubiquitin-proteasom. Tanpa kawasan itu, ΔFosB sudah bertahan lebih lama daripada protein induknya — tetapi ia masih agak terdedah kepada degradasi pada tahap ini.
- Fosforilasi menyekat proses. Kasein Kinase 2 (CK2), sebuah enzim yang sentiasa aktif dalam neuron, menambahkan kumpulan fosfat kepada residu tertentu — Serin 27 — di bahagian hadapan protein ΔFosB. Ini mengubah bentuk protein itu dengan cukup untuk melindunginya daripada semua laluan yang lain yang akan menyebabkannya terdegradasi. Bentuk yang difosforilkan ini adalah isoform yang stabil, berukuran 35–37 kDa, yang sebenarnya bertambah dengan penggunaan dadah berulang dan kekal lama selepas penggunaan sekali sahaja yang sepatutnya sudah menghapuskannya.

Jadual isoform di bawah menunjukkan perbezaan praktikal yang dibawanya.

Isoform.	Jisim anggaran.	Apa yang menyebabkan perkara ini berlaku?	Laluan Degradasi.	Ketabahan.
FosB dengan panjang penuh.	~50 kDa	Mempertahankan kedua-dua domain degron terminal C.	Sasaran ubiquitin-proteasom secara langsung kepada degron terminal C.	Sementara — jam
ΔFosB yang tidak terfosforilasi.	~33 kDa	Splicing alternatif pada sempadan ekson-4/intron-4 mengaliskan degron terminal C, tetapi Ser27 tidak terlindung.	Penyusutan protein melalui kawasan terminal N yang terdedah.	Sedang – beberapa jam hingga sehari.
ΔFosB yang terfosforilasi ("stabil").	~35–37 kDa	Kinase Kasein 2 (CK2) memfosforilasi Ser27, mengubah bentuk protein tersebut dengan cukup untuk menghalang laluan degradasi yang tinggal.	Tahan terhadap penghapusan oleh proteasom semasa terfosforilasi.	Persistent — terakumulasi selama beberapa minggu pendedahan berulang, boleh dikesan selama beberapa minggu hingga kira-kira beberapa bulan selepas pendedahan berhenti dalam kajian pada tikus.

Intinya: ΔFosB tidak terakumulasi kerana lebih banyak yang terus dihasilkan — transkripsi mRNA sebenarnya berkurangan dengan agak cepat setelah pendedahan kepada dadah berhenti. Ia terakumulasi kerana, setelah difosforilasi, ia berhenti dibersihkan pada kadar yang

normal. Pemulihan, pada tahap molekul, adalah terutamanya tentang menunggu sehingga protein yang secara khusus direka untuk tahan terhadap pembuangan yang cepat.

2. Induksi ΔFosB merentasi Senarai Bahan dalam Recovery Kernel.

"Induksi relatif" mengukur potensi dopaminergik, kelajuan permulaan, dan frekuensi pengambilan semula yang biasa — ketiga-tiga pembolehubah yang secara konsisten dikaitkan dengan jumlah ΔFosB yang terakumulasi dalam kajian pada haiwan.

Substans / Kelakuan	Mekanisme utama yang menyumbang kepada peningkatan ΔFosB.	Induksi relatif.	Bukti.
Alkohol	Gelombang berulang GABA/glutamat + dopamin akibat penggunaan secara berlebihan.	Sederhana – Tinggi (bergantung pada dos/corak).	TERBENTUK (haiwan)
Kokain.	Pemblokiran reseptor dopamin secara langsung; peningkatan dopamin yang besar dan cepat.	Tinggi.	TERBUKTI (haiwan)
Crack kokain	Mekanisme yang sama seperti kokain, penghantaran berlaku dalam kira-kira 8 saat melalui cara merokok.	Sangat tinggi — permulaan yang paling cepat menyebabkan proses induksi yang paling cepat.	TERBENTUK (haiwan)
Methamphetamine	DAT/NET terbalik — pembebasan dopamin, bukan hanya penghambatan pengambilan semula.	Sangat tinggi.	TERBENTUK (haiwan)
MDMA	Pelepasan serotonin yang tinggi + pelepasan dopamin yang sederhana.	Moderat (neurotoksiti serotonin menghadkan kekerapan pengambilan semula).	MUNGKIN
Nikotin	Desensitisasi reseptor nikotinik menyebabkan pengambilan ubat yang kerap (10–20 kali sehari).	Kekerapan tinggi mengimbangi kepekatan rendah setiap dos.	TERBENTUK (haiwan)
Heroin / opioid preskripsi	Pengaktifan reseptor mu-opioid menghambat neuron dopamin VTA.	Moderate–High	TERBENTUK (haiwan)
Fentanyl	Jalan yang sama seperti heroin, tetapi dengan kekuatan yang jauh lebih tinggi dan permulaan yang lebih cepat.	Tinggi.	MUNGKIN
Benzodiazepina.	Penguatan GABA-A; penghambatan dopamin secara tidak langsung.	Rendah – Sederhana	MUNCUL.

Substans / Kelakuan	Mekanisme utama yang menyumbang kepada peningkatan ΔFosB.	Induksi relatif.	Bukti.
Marijuana (THC)	Pengaktifan CB1 menghalang aktiviti neuron dopamin VTA.	Rendah – Sederhana	MUNCUL.
Ketamin.	Antagonisme NMDA; kesan dopaminergik kurang langsung berbanding stimulan.	Rendah – Sederhana	MUNCUL.
GHB	Agonisme GABA-B; kesan dopamin adalah tidak langsung dan biphasik.	Rendah – Sederhana	MUNCUL.
Kratom	Agonis campuran opioid separa pada dos yang lebih tinggi.	Rendah – Sederhana (bergantung pada dos).	MUNCUL.
Mephedrone (4-MMC)	Penggabungan pembebas substrat DAT/NET/SERT, serupa kokain tetapi berkesan lebih singkat.	Tingginya — tempoh separuh yang pendek menyebabkan pengambilan semula ubat yang sering.	MUNCUL.
Methedrone (bk-PMMA / 4-MeO-methcathinone)	Mirip secara struktur dengan mephedrone; agen pembebasan SERT yang sangat selektif dengan aktiviti DAT yang lebih lemah.	Paras sederhana hingga tinggi — kurang kesan dopaminergik berbanding mephedrone, tetapi kekerapan pengambilan semula (redosing) adalah serupa.	PENGALAMAN PENGGUNA/SISTEM — disimpulkan daripada kelas cathinone, tiada kajian khusus.
Perjudian / permainan / gelung tingkah laku lain.	Litar ganjaran yang sama, yang diaktifkan oleh pengukuhan nisbah berubah-ubah, bukannya oleh molekul.	Sederhana hingga tinggi dengan kadar interaksi yang tinggi.	TERBUKTI (paradigma haiwan, ganjaran semula jadi)
Makanan yang sangat menarik selera / gula.	Pengambilan makanan tinggi gula/tinggi lemak secara berkala menunjukkan corak ΔFosB yang sama di kawasan accumbens seperti yang dilihat dalam kajian tentang penggunaan dadah.	Sederhana.	MUNGKIN

Methedrone tidak pernah menjadi subjek kajian ΔFosB yang khusus; maklumat tentangnya disimpulkan berdasarkan kelas cathinone, bukan berdasarkan bukti langsung.

3. Garis Masa Kelulusan — Apa yang Sebenarnya Ditunjukkan oleh Data.

Tiada jangka masa yang tepat untuk perubahan ΔFosB yang pernah diukur secara langsung pada manusia yang hidup. Setiap tempoh yang dinyatakan di bawah berasal daripada tisu otak haiwan atau sejumlah kecil kajian selepas kematian pada manusia. Anggap ini sebagai peta bagi biologi asas, bukan sebagai jam pengiraan peribadi.

Fasa	Apa yang berlaku pada peringkat molekul?	Tempoh anggaran.	Bukti.
Lonjakan akut.	ΔFosB yang tidak terfosforilasi muncul selepas satu pendedahan; ia berumur pendek dan kebanyakannya telah dibersihkan.	Beberapa jam hingga hampir sehari.	TERBENTUK (haiwan)
Penstabilan.	Pendedahan berulang menghasilkan ΔFosB yang difosforilasi oleh CK2, bebas dari degron, yang tahan terhadap degradasi proteasom dan berlanjutan.	Membina kesan dalam tempoh hari hingga minggu melalui penggunaan berulang.	TERBENTUK (haiwan)
Puncak akumulasi.	Pendedahan berterusan yang berulang menyumbang kepada peningkatan kumpulan stabil dengan lebih cepat daripada kadar ia merosot.	Kira-kira 2 hingga 4 minggu penggunaan berterusan dan berulang; bergantung pada dos/kekerapan.	MUNGKIN (bergantung pada haiwan, bergantung pada dos)
Pemutusan mRNA selepas penggunaan terakhir.	Transkripsi FOSB baru berkurangan dalam tempoh kira-kira satu hari selepas berhenti — tiada protein baru yang dihasilkan.	~24–48 jam	MUNGKIN (haiwan)
Penurunan protein.	ΔFosB yang stabil sedia ada merosot perlahan di dalam nucleus accumbens dan striatum walaupun transkripsi telah berhenti.	Minggu hingga beberapa bulan dalam kajian pada haiwan pengerat; dapat dikesan dalam tisu manusia selepas kematian selama beberapa hari, yang mencerminkan kestabilan struktur yang sebenar.	Kemungkinan (haiwan + pembedahan selepas kematian pada manusia yang terhad).
Keteguhan struktur / kromatin.	Perubahan kepadatan spina dendritik dan penyesuaian kromatin (lihat Bahagian 4) berterusan walaupun selepas protein itu sendiri telah hilang.	Boleh melangkaui bulan-bulan yang melebihi perubahan ΔFosB yang dapat diukur dalam model haiwan.	MUNCUL.

Pembacaan praktikal: penurunan paling ketara dalam protein ΔFosB kemungkinan berlaku dalam beberapa minggu pertama setelah berhenti menggunakan sebatian tersebut. Tetapi —

dan inilah bahagian yang paling banyak penjelasan tinggalkan — pembersihan protein tidak sama dengan reset litar. Perbezaan ini adalah topik bahagian seterusnya, dan ia lebih penting daripada hampir semua perkara lain dalam panduan ini.

4. Kromatin yang Bertahan Lebih Lama Daripada Protein.

[DITETAPKAN] (model haiwan)

Semasa ia aktif, ΔFosB tidak hanya berada di dalam nukleus — ia menarik mesin penyesuaian kromatin ke gen tertentu, dan mesin tersebut meninggalkan tanda yang kekal walaupun selepas ΔFosB hilang.

- Pada gen yang ditekan, seperti c-fos, ΔFosB mengikat tapak AP-1 pada promotor dan menarik Histone Deacetylase 1 (HDAC1). HDAC1 menghilangkan kumpulan asetil dari ekor histon terdekat (H3K9), memampatkan rentetan DNA tersebut menjadi heterokromatin. Gen menjadi lebih sukar untuk diaktifkan — desensitisasi yang berterusan bahkan setelah protein ΔFosB itu sendiri telah hilang.
- Pada gen, ia mengaktifkan — termasuk CDK5, subunit reseptor AMPA GluA2 (GRIA2), dan ARC — ΔFosB merekrut BRG1, subunit motor utama kompleks penyesuaian kromatin SWI/SNF. BRG1 membuka kromatin pada lokasi ini, dan hasilnya termasuk peningkatan ketumpatan dendrit yang dapat diukur pada neuron litar ganjaran yang terlibat.

Ini adalah penjelasan mekanistik mengenai sesuatu yang sudah diketahui secara pengalaman oleh orang yang sedang dalam proses pemulihan: kebiasaan tidak "berakhir" hanya kerana keinginan yang kuat telah mereda dan protein yang mendorongnya, secara teorinya, telah terurai. Litar otak telah mengalami perubahan fisik — lebih banyak sinaps, ekspresi reseptor yang berbeda, lanskap kromatin yang berbeda pada gen tertentu — dan perubahan tersebut adalah bagian yang lebih lambat dan berkesinambungan dari "kembali ke kondisi semula". Ini juga merupakan penjelasan langsung untuk Bahagian 8 dan 10 di bawah.

5. Penstabil — Apa yang Kekal Stabil berbanding Apa yang Mencucuk.

Segala yang terkandung dalam Bahagian 2 mendorong peningkatan akumulasi ΔFosB melalui pengaktifan impulsif — peningkatan dan penurunan yang mendadak dalam aktivasi reseptor, yang berulang. "Penstabil," dalam erti kata yang digunakan di sini, adalah ubat-ubatan dan kofaktor nutrien yang sama ada mengelakkan corak puncak-lelowh itu melalui reka bentuk, atau menyokong persekitaran biokimia di sekelilingnya tanpa menyentuh laluan induksi secara langsung. Tiada kategori yang membalikkan peningkatan akumulasi ΔFosB yang sudah ada — tiada apa pun dalam panduan ini yang melakukannya lebih cepat daripada masa. Apa yang boleh dilakukan oleh kategori ini adalah mengelakkan peningkatan lagi, atau menghalang sistem berdekatan (sintesis dopamin/GABA, fungsi enzim yang bergantung pada metilasi) daripada menjadi sumber tekanan tambahan semasa pemulihan.

Ubat-ubatan Psikiatri — Apa yang Berkaitan dengan Jalur ΔFosB, dan Apa yang Tidak.

Ini adalah soalan yang benar dan munasabah: sesetengah ubat psikiatri mempunyai mekanisme reseptor yang serupa dengan bahan-bahan dalam jadual di Bahagian 2, dan jawapan jujurnya adalah spektrum, bukan ya atau tidak sahaja.

Kelas Ubat	Mekanisme yang sama seperti	ΔFosB Kepentingan	Bukti.
Antipsikotik (terutamanya penghambat D2 generasi pertama, contohnya haloperidol)	Bukan merupakan bahan terlarang di bawah Seksyen 2, tetapi blokade reseptor D2 kronik menyebabkan adaptasi striatalnya sendiri.	Rawatan kronik menyebabkan pembentukan kompleks AP-1 yang stabil, serupa dengan ΔFosB, di dalam striatum dalam kajian pada tikus — secara mekanistik berkait dengan perkembangan diskinesia tardif, satu adaptasi jangka panjang yang berbeza tetapi berkaitan.	MUNGKIN (haiwan)
Ubat-ubatan stimulan (metilfenidat, garam amfetamin)	Mekanisme DAT/NET yang sama seperti methamphetamine haram (Bahagian 2).	Secara mekanistik, ia boleh menyebabkan peningkatan, tetapi penggunaan dos terapeutik (stabil, sering pelepasan berterusan, sekali sehari) mengelakkan puncak mendadak yang sepertinya mendorong peningkatan dengan kuat. Risiko dalam penggunaan sebenar mungkin jauh lebih rendah daripada penggunaan tidak sah, tetapi tidak boleh diabaikan.	MUNCUL (Emerging) — mekanisme bersama, tahap masih belum jelas.
Terapi agonis opioid (metadon, buprenorfin).	Sama seperti reseptor mu-opioid heroin (Bahagian 2).	Ini adalah makna klinikal literal bagi "penstabil": tempoh separuh yang panjang dan dos yang mencapai keadaan stabil direka khusus untuk mengelakkan kitaran puncak-lelowh yang dianggap mendorong rangsangan yang kuat. Ini adalah salah satu sebab utama mengapa OAT (terapi opioid berasaskan) diiktiraf sebagai strategi penstabilan yang berasaskan bukti, dan bukan sekadar kesinambungan daripada proses ketagihan.	MUHTARIZIN — justifikasi yang berasas secara mekanistik, dan terbukti secara klinikal.
Benzodiazepina (diresepkan, penggunaan kronik).	Mekanisme GABA-A yang sama ditandakan sebagai Rendah-Sederhana dalam Bahagian 2.	Penggunaan kronik menyebabkan pergantungan fizikal yang sebenar dan penyahaktifan yang sukar — tetapi ini lebih lazim dijelaskan oleh penurunan/toleransi reseptor GABA-A daripada oleh peningkatan ΔFosB yang ketara.	MUNCUL.
SSRIs / SNRIs	Bukan bahan terlarang Kategori 2 — penghambatan pengambilan semula serotonin/noradrenalin.	Penggunaan antidepresan jangka panjang memang menyebabkan perubahan ΔFosB dalam kajian pada haiwan — tetapi di hippocampus dan korteks frontal, bukan di nucleus accumbens, dalam jalur yang dicadangkan untuk menyokong neuroplastisiti terapeutik. Ini mungkin lebih dekat dengan "jalur pelindung" yang disebabkan oleh senaman (Bahagian 12) berbanding dengan jalur yang berkaitan dengan ketagihan. Sindrom penghentian yang sebenar wujud, tetapi disebabkan oleh mekanisme adaptasi reseptor yang tidak berkaitan dengan perubahan ΔFosB di nucleus accumbens.	MUNCUL (induksi); TEKUN (penyakit penghentian wujud, mekanisme berbeza)

Tiada alasan untuk menghentikan penggunaan ubat psikiatri yang diperlukan, dan ini bukanlah nasihat perubatan untuk melakukannya. Ubat antipsikotik, ubat stimulan, terapi agonis opioid, benzodiazepine, dan antidepresan semuanya mempunyai risiko penghentian yang nyata dan terdokumentasi secara berasingan — beberapa risiko tersebut boleh menyebabkan masalah kesihatan yang serius — yang wujud sama ada ΔFosB terlibat atau tidak. Sebarang perubahan kepada regimen ubat psikiatri harus dilakukan melalui preskripsi daripada doktor yang mengelolaknya, sama seperti menghentikan pengambilan alkohol atau benzodiazepine secara tiba-tiba ditekankan di tempat lain dalam panduan ini sebagai keputusan perubatan, bukan berdasarkan kekuatan mental.

Faktor-faktor nutrien.

Tiada satu pun daripada tiga nutrien di bawah ini yang telah dikaji secara langsung terhadap ΔFosB. Setiap nutrien mempunyai peranan yang sebenar dan telah didokumentasikan secara berasingan dalam lingkungan biokimia yang menjadi tumpuan panduan ini — iaitu, kapasiti sintesis dopamin/GABA, dan kecukupan kofaktor MTHFR/MAOA (Bahagian 6, Tahap 4) — tanpa menjadi penstabil ΔFosB yang terbukti.

Nutrien	Peranan yang telah ditetapkan.	Pautan yang mungkin kepada ΔFosB.
P5P (Pyridoxal-5'-Phosphate — bentuk aktif vitamin B6)	Kofaktor penting untuk AADC (menukarkan L-DOPA kepada dopamin, 5-HTP kepada serotonin) dan glutamate decarboxylase (menghasilkan GABA). Tahap vitamin B6 secara nyata menjadi faktor yang menghadkan kadar sintesis dopamin dan GABA.	Kapasiti sintesis dopamin yang lebih tinggi boleh membawa kepada lebih banyak isyarat yang merangsang kaskad D1/PKA/CREB yang memulakan transkripsi FOSB (Bahagian 6, Tingkat 3) — ini adalah kesimpulan berdasarkan biokimia yang sebenar, bukan kesan yang diukur. [MUNCUL, tidak langsung]
R5P (Riboflavin-5'-Phosphate — bentuk aktif vitamin B2 / FMN)	Kofaktor untuk enzim flavoprotein, termasuk MTHFR (terutama relevan bagi pembawa C677T, di mana enzim mereka lebih sensitif terhadap suhu dan bergantung pada FAD) dan MAOA.	Dua langkah terpisah dari ΔFosB — status riboflavin mempengaruhi sejauh mana fungsi MTHFR dan MAOA, dan gen-gen tersebut sudah memiliki relevansi yang hanya disimpulkan dan berada di tahap awal (Bahagian 6, Tahap 4). [MUNCUL, tidak langsung]
Kalsium glisinat.	Menyediakan glycine (neurotransmitter penghambat dan ko-agonis wajib reseptor NMDA). Masukan kalsium melalui reseptor NMDA dan saluran yang dikawal voltan mengaktifkan CaMKII.	CaMKII adalah kinase yang berbeza daripada CK2, yang sebenarnya memfosforilasi Ser27 pada ΔFosB (Bahagian 1) dan aktif secara berterusan, bukannya terstimulasi terutamanya oleh kalsium. Tidak ada hubungan mekanisme yang boleh dipercayai untuk kestabilan ΔFosB secara khusus. [TIDAK TERBUKTI]

Kerangka praktikal ini menyokong fungsi neurokimia umum, tanpa mengira tahap seseorang dalam garis masa ΔFosB seperti yang dijelaskan dalam Bahagian 3 — bukan kerana ia telah terbukti mengubah garis masa tersebut, tetapi kerana sistem dopamin, GABA, dan enzim yang bergantung pada metilasi adalah penting dengan sendirinya, dengan atau tanpa sejarah penggunaan bahan.

6. Genetika dan Pembersihan — Empat Tahap Bukti

Genetik penghapusan ΔFosB terbahagi kepada empat tahap, dari bukti terkuat hingga terlemah. Tahap mana suatu klaim berada adalah penting, kerana bukti terkuat adalah untuk

mutasi yang tidak dimiliki secara semula jadi oleh sesiapa dan tidak disukat oleh sebarang ujian komersial — sementara gen yang boleh diuji oleh orang ramai berada jauh dari mekanisme tersebut.

Tahap 1 — Mutasi Langsung dan Terancang dalam Gen FOSB itu Sendiri.

Ini adalah bukti yang paling kuat dalam seluruh bidang ini, dan ia berasal daripada penghantaran gen melalui vektor virus secara langsung ke nukleus accumbens pada tikus — bukan daripada variasi semula jadi pada manusia.

Variasi.	Apa yang ia lakukan.	Kesan terhadap pembersihan.	Bukti.
FOSB Ser27Ala (S27A)	Mutasi titik yang menukar serine dengan alanine pada residu 27 — CK2 secara fizikal tidak boleh memfosforilasi alanine.	Mencegah sepenuhnya fosforilasi yang menstabilkan; dalam kajian vektor virus yang menyampaikan mutan ini ke nucleus accumbens, penghapusan ΔFosB berlaku dengan lebih cepat dan sensitivasi tingkah laku jangka panjang berkurangan dengan ketara.	TERBUKTI (haiwan, direkayasa)
FOSB Ser27Glu (S27E) — fosmomimetik.	Menggantikan serine dengan asid glutamik, yang meniru cas negatif yang akan ditambahkan oleh kumpulan fosfat — protein itu berkelakuan seolah-olah ia telah difosforilkan secara kekal.	Menghasilkan konformasi yang stabil tanpa memerlukan CK2. Kekal stabil dan memberikan kesan perilaku yang berpanjangan.	TERBUKTI (haiwan, direkayasa)
FOSB exon-4/intron-4 splice-site variants.	Ganggu motif pengikatan PCBP1/SMAD3 yang mengarahkan penyambungan alternatif.	Perubahan ini mengembalikan pengeluaran transkrip kembali ke FosB yang utuh dan menyimpan bahagian degron, yang kemudiannya dikeluarkan dengan cepat — FosB yang terpotong (ΔFosB) yang kurang stabil tidak lagi dihasilkan.	MUNGKIN (haiwan)

Tahap 2 — Gen Trans-Aktif dalam Mesin Pengubah.

Gen-gen ini mengkodkan enzim dan protein kompleks penyambungan yang bertindak pada ΔFosB. Variasi semula jadi dalam gen-gen ini pada manusia mungkin penting, tetapi belum diuji secara langsung terhadap tahap ΔFosB pada manusia — hanya disimpulkan berdasarkan mekanisme.

Gen.	Fungsi.	Kesan terhadap pembersihan.	Bukti.
CSNK2A1 / CSNK2B (subunit katalitik dan pengawal CK2)	Encode kinase yang memfosforilasi ΔFosB pada Ser27.	Aktiviti CK2 yang berkurangan menyebabkan ΔFosB berada dalam keadaan yang tidak terfosforilasi, iaitu dalam keadaan yang lebih terdedah — kemungkinan ia dikeluarkan dengan lebih cepat.	MUNGKIN (haiwan, mekanistik)
PCBP1 / SMAD3	Bentuk kompleks nuklear yang mengarahkan peristiwa penyambungan alternatif yang menghasilkan ΔFosB pada awalnya.	Variasi kehilangan fungsi mengubah hasil transkrip ke arah FosB dengan panjang penuh, yang mengurangkan	MUNGKIN (haiwan, mekanistik)

Gen.	Fungsi.	Kesan terhadap pembersihan.	Bukti.
		jumlah ΔFosB yang stabil yang dihasilkan.	
ACVR1B (reseptor ALK4)	Reseptor yang berada di atas kompleks penyambungan SMAD3/PCBP1, yang diaktifkan setelah aktivasi jalur sinyal dopamin D1.	Sinyal yang terganggu mengurangkan perubahan penyambungan menuju ke arah ΔFosB — sebuah faktor pengawal utama dalam jalur yang sama.	MUNCUL (haiwan, mekanikal)

Tahap 3 — Gen Sistem Neurotransmitter Tingkat Atas.

Ini adalah penemuan genetik yang berkaitan dengan manusia yang sebenar — tetapi kajian di sebaliknya mengukur tahap ketergantungan, risiko kekeliruan, atau tahap katekolamin, bukan ΔFosB itu sendiri. Hubungan dengan ΔFosB secara khusus adalah inferens yang munasabah berdasarkan data sebenar, dan bukan penemuan langsung. Baca kolom "hubungan yang dinyatakan" dengan skeptisisme yang sesuai:

Gen / Varian	Fungsi.	Klaim hubungan dengan ΔFosB.	Bukti — Baca dengan teliti.
DRD1 (reseptor dopamin D1) polimorfisma.	Sinyal D1 mendorong kaskad transkripsi PKA/CREB yang memulakan transkripsi FOSB.	Variasi dengan aktiviti pensinyalan yang lebih tinggi dicadangkan untuk meningkatkan aktiviti transkripsi asas, yang seterusnya meningkatkan jumlah substrat yang masuk ke dalam laluan pengumpulan.	MUNTAH — logik asas yang mungkin, tidak diukur secara langsung terhadap tahap ΔFosB pada manusia.
CHRNB2 rs2072661	Varian 3' UTR dalam gen subunit reseptor nikotinik, yang dikaitkan dalam kajian manusia dengan tahap ketergantungan nikotin dan risiko kekelajuan.	Cadangan untuk mengawal aktiviti kolinergik pada pelepasan dopamin mesolimbik, secara tidak langsung mempengaruhi sintesis ΔFosB.	MUNGKIN— kajian manusia yang dirujuk mengukur tahap ketergantungan dan risiko kekeliruan, bukan ΔFosB itu sendiri; hubungan ΔFosB adalah inferens, bukan pengukuran.
DBH rs1541333	Varian dalam enzim dopamin beta-hidroksilase, yang mengubah dopamin menjadi norepinefrin.	Cadangan untuk mengimbangkan semula dopamin/norepinefrin dalam litar ganjaran, mengubah ambang untuk pengaktifan ΔFosB.	EMERGING — sama seperti peringatan sebelumnya: kajian yang mendasari mengukur paras katekolamin dan fenotip ketergantungan, bukan ΔFosB secara langsung.

Tahap 4 — Panel Genetik Komersial Standard.

Ini adalah gen yang secara realistik akan dilaporkan oleh ujian DNA pengguna (data mentah gaya 23andMe, atau panel yang dirujuk di tempat lain dalam ensiklopedia Recovery Kernel). Tiada satu pun daripada gen ini yang berdekatan dengan mekanisme tersebut—mereka

berada, sekali atau kadangkala dua kali, daripada apa sahaja yang secara langsung mempengaruhi ΔFosB.

Gen.	Apa yang sebenarnya ia lakukan.	Tiada maklumat yang diberikan.
COMT	Memecahkan dopamine/norepinefrin, terutamanya di bahagian prefrontal otak. Val/Val = pembersihan yang cepat; Met/Met = pembersihan yang perlahan.	Tiada data langsung. Hubungan tidak langsung yang mungkin melalui perbezaan isyarat dopamin. [PENGALAMAN PENULIS/SISTEM]
MTHFR	Mengawal metabolisme folat dan kapasiti metilasi di seluruh badan.	Tiada kaitan yang terbukti dengan degradasi ΔFosB secara khusus. [TIDAK DITETAPKAN]
OPRM1 (A118G)	Mengubah afinitas pengikatan reseptor mu-opioid.	Langsung berhampiran dengan kekuatan induksi berkaitan opioid; tidak diukur berdasarkan penghapusan ΔFosB itu sendiri. [EMERGING]
GABRA2	Reseptor subunit GABA-A; dikaitkan dengan risiko pergantungan alkohol.	Penyumbang yang mungkin kepada penghambatan dopaminergik alkohol. [EMERGING]
FAAH (C385A)	Menyuraikan anandamide; alel A meningkatkan tahap endokanabinoid asas.	Penyumbang tidak langsung yang mungkin terhadap sensitiviti ganjaran berkaitan ganja. [MUNCUL]
MAOA	Memecahkan dopamine, serotonin, dan norepinephrine.	Penyumbang tidak langsung yang mungkin melalui kelajuan pembersihan monoamina. [PENGALAMAN PENULIS/SISTEM]
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Gen pengangkut serotonin; dikaitkan dengan tindak balas terhadap tekanan dalam banyak kajian.	Tiada bukti yang mengaitkan gen ini dengan dinamik ΔFosB. [BELUM DITETAPKAN]
ALDH2	Metabolisiskan asetaldehida dari pemecahan alkohol; varian yang tidak aktif menyebabkan kemerahan.	Memengaruhi corak pengambilan minuman, bukan ΔFosB itu sendiri. [PENGALAMAN PENULIS/SISTEM, tidak langsung]
CYP2D6, CYP3A4, CYP2C19, CYP1A2, CYP2C9, CYP2B6	Enzim hati yang membersihkan molekul ubat asal dari aliran darah.	Tentukan seberapa cepat dadah meninggalkan badan, bukan seberapa cepat ΔFosB meninggalkan otak. Hanya kesan pola pendedahan tidak langsung. [PENGALAMAN PENGGUNA/SISTEM, tidak langsung]
HNMT	Metabolisme histamin.	Tiada laluan yang terbukti untuk meningkatkan ΔFosB atau aktiviti litar ganjaran. [TIDAK TERBUKTI]

Tiada ujian komersial tunggal hari ini yang dapat meramalkan berapa minggu yang diperlukan untuk kumpulan ΔFosB seseorang untuk hilang — itu adalah fakta. Tetapi itu adalah pernyataan tentang apa yang ada di pasaran, bukan batasan tentang apa yang mungkin. Protokol komposit yang menggabungkan pengurutan bertarget FOSB dan pengubah Tier 2-nya (CK2, PCBP1, SMAD3, ACVR1B), data metilasi seluruh genom, dan penjejakan biomarker longitudinal sepanjang tempoh penolakan yang dipantau, secara prinsip, dapat membawa pasukan penyelidik lebih dekat ke anggaran pembersihan yang diperibadikan. Tiada siapa yang menerbitkan atau mengesahkan saluran komposit itu secara komersial — ia memerlukan beberapa sistem ujian yang berbeza. bekerja bersama dan menggunakan reka bentuk longitudinal, bukan sekadar satu set sahaja. Ini adalah masalah peruntukan sumber dan pengesahan, bukan hukum alam semula jadi. Seseorang dengan peralatan, dana, dan ketekunan yang sesuai boleh menciptanya.

7. Ujian DNA dan Epigenetik — Apa yang Sebenarnya Boleh Anda Dapatkan Hari Ini

Pemeriksaan Genotip Standard (Susunan SNP)

Pengujian genotip data mentah pengguna (seperti yang digunakan dalam laporan gaya 23andMe, atau panel yang digunakan di bahagian lain dalam kompendium ini) membaca set kedudukan nukleotid yang diketahui secara tetap di seluruh genom — termasuk gen Tier 3 dan Tier 4 dalam jadual di atas. Ia tidak melakukan pengurutan FOSB dengan kedalaman yang mencukupi untuk mencari varian yang jarang atau novel, dan ia tidak dapat mengesan mutasi Tier 1 yang direkayasa, yang tidak berlaku secara semula jadi pada manusia. Ia berguna untuk gen yang dicakupnya; ia tidak direka untuk menjawab soalan khusus ini.

Whole-Genome Bisulfite Sequencing (WGBS)

[MUNCUL] seperti yang digunakan dalam soalan khusus ini.

WGBS ialah kaedah pengurutan yang memetakan metilasi DNA — lapisan penanda epigenetik — merentasi seluruh genom, bukannya hanya membaca varian genetik yang tetap. Versi dengan kedalaman yang lebih tinggi (yang biasanya dijual sebagai "WGBS 30x," merujuk kepada purata liputan pengurutan 30 kali ganda) memberikan peta metilasi yang lebih padat dan lebih boleh dipercayai. Sequencing.com pada masa ini menyenarai produk WGBS-30x sebagai salah satu cara paling berpatutan untuk mendapatkan data metilasi genom yang menyeluruh sebagai pengguna, berbanding melalui makmal teras akademik.

Ia boleh memberikan maklumat yang mungkin: corak metilasi adalah asas kepada kajian "jam epigenetik" (penganggaran umur biologi daripada DNA darah), dan pendedahan bahan berlebihan kronik dikaitkan dengan perubahan metilasi yang dapat dikesan dalam kajian berasaskan darah.

Ia tidak boleh memberitahu anda pada masa ini: tiada penanda biologi yang telah disahkan dan diterbitkan yang dapat mengukur keadaan kromatin khusus ΔFosB — penyesuaian HDAC1/BRG1 yang dijelaskan dalam Bahagian 4 — daripada sampel darah atau air liur. Penyesuaian itu berlaku dalam neuron nucleus accumbens, yang tidak dapat diakses untuk ujian pada orang yang hidup.

Keputusan WGBS hari ini memberikan anda data metilasi genom yang sebenar dan menarik; ia tidak lagi diterjemahkan kepada penilaian pembersihan ΔFosB peribadi, walaupun data mentahnya bagus.

> WGBS adalah berharga sebagai data mentah bagi seseorang yang ingin membina gambaran menyeluruh tentang biologi mereka sendiri dari masa ke masa — dan ia adalah salah satu cara yang lebih murah untuk mendapatkannya. Jangan jangkakan laporan hari ini akan memberikan nombor seperti "minggu sehingga ΔFosB anda hilang." Lapisan interpretasi itu belum wujud lagi, untuk sesiapa, pada sebarang harga.

8. Penggunaan Pelbagai Dadah dan Kesukaran untuk Kembali ke Keadaan Normal.

[PENGALAMAN PENGGUNA/SISTEM] dengan data mekanistik dan hasil klinikal yang menyokong.

Orang yang sedang pulih daripada penggunaan pelbagai jenis bahan secara serentak secara konsisten melaporkan pemulihan yang paling perlahan dan paling sukar untuk kembali ke keadaan normal berbanding dengan mana-mana individu dalam kerangka Kerja Pemulihan. Ini

disebabkan oleh alasan molekul yang boleh diterima dan selaras dengan sebab klinikal yang telah didokumentasikan dengan baik.

- Induksi konvergen. Hampir setiap zat dalam jadual di Bahagian 2 menyumbang kepada peningkatan ΔFosB melalui laluan akhir yang sama — pengaktifan dopamin ke dalam nukleus akumbens — walaupun mereka mencapai sana melalui reseptor yang berbeza (penghambatan DAT, pengaktifan opioid mu, peningkatan GABA-A, dan sebagainya). Menggunakan beberapa daripadanya pada masa yang sama tidak mencipta kumpulan ΔFosB yang berasingan dan selari; sebaliknya, ia mendorong kumpulan yang sama untuk meningkat dari pelbagai arah pada satu masa, yang boleh meningkatkan kadar peningkatan lebih tinggi daripada yang dicapai oleh sebarang zat tunggal sahaja.
- Remodeling kromatin yang bertumpuk. Bahan yang berbeza tidak semestinya menyasarkan gen yang sama secara langsung selepas ΔFosB. Stimulan, opioid, dan alkohol masing-masing mempunyai tanda-tanda hiliran yang didokumenkan dalam literatur tentang ketagihan. Penggunaan pelbagai jenis dadah boleh menyebabkan kesan remodeling kromatin yang lebih luas (Bahagian 4) merentasi lebih banyak gen dan litar, yang merupakan masalah struktur yang lebih besar untuk diatasi, bukan hanya peningkatan dos bahan yang sama.
- Keputusan klinikal yang telah didokumentasikan. Tidak bergantung pada mekanisme molekul, penyalahgunaan pelbagai jenis bahan secara konsisten dikaitkan dengan kadar kekal dalam rawatan yang lebih rendah, kadar kekeliruan yang lebih tinggi, dan penarikan yang lebih kompleks dari segi perubatan berbanding dengan penyalahgunaan satu jenis bahan sahaja, seperti yang terdapat dalam literatur klinikal. Bahagian ini lebih kukuh daripada mekanisme khusus ΔFosB — ia adalah penemuan hasil yang telah mapan, apa pun sumbangan molekul yang tepatnya.

Ini tidak bermakna pemulihan daripada penggunaan pelbagai jenis dadah adalah mustahil — rangka kerja Recovery Kernel wujud khusus untuk kes-kes yang sukar. Ini bermakna garis masa yang dikira berdasarkan satu jenis bahan (termasuk yang dalam Bahagian 3) harus dibaca sebagai had minimum, bukan had maksimum, bagi seseorang yang penggunaan dadahnya melibatkan lebih daripada satu jenis dadah.

Kajian Kes — Tiga Elemen Dadah untuk Aktiviti Seks (Meth, Cathinones, GHB)

Penggunaan dadah "chemsex" — yang paling biasa ialah methamphetamine, sebatian cathinone seperti mephedrone ("cat"), dan GHB/GBL, kadang-kadang dengan MDMA atau ketamine ditambahkan — secara konsisten digambarkan oleh mereka yang menggunakannya dan oleh perkhidmatan rawatan sebagai sesuatu yang sangat sukar untuk berhenti. Gambaran molekul dalam panduan ini menjelaskan sebahagian daripada sebabnya, walaupun tidak semua.

Dadah.	ΔFosB Induction (dari Bahagian 2)	Peranan dalam Triti
Methamphetamine	Sangat tinggi.	Pendorong dopaminergik yang paling kuat dalam kombinasi ini ialah pembalikan DAT/NET, yang menghasilkan pelepasan dopamin secara langsung, bukan hanya penghambatan pengambilan semula.
Mephedrone / cathinones ("cat")	Tinggi.	Jangka hayat yang pendek memerlukan pengambilan semula (redosing) yang sering dalam satu sesi, yang juga merupakan faktor utama yang mendorong penggunaan berterusan.
GHB / GBL	Rendah – Sederhana	ΔFosB merupakan penyumbang kecil, dan peranannya

Dadah.	ΔFosB Induction (dari Bahagian 2)	Peranan dalam Triti
		dalam kombinasi ini adalah pada paksi ketergantungan fizikal (lihat amaran di bawah), bukan pada litar ganjaran.

Secara individu, hanya dua daripada tiga ubat yang merupakan pendorong kuat ΔFosB. Apa yang menjadikan kombinasi ini secara tidak proporsional sukar bukanlah kerana setiap komponen memaksimakan mekanisme yang sama — tetapi kerana beberapa faktor akumulasi yang berbeza dari bahagian awal panduan ini bertumpu pada masa yang sama:

- Induksi dopaminergik konvergen (Bahagian 8) — methamphetamine dan mephedrone menjejaskan laluan dopaminergik yang saling bertindihan secara serentak, bukannya secara berurutan.

[DITETAPKAN] Aktiviti seksual itu sendiri adalah penginduksi ΔFosB yang berasingan, bukan hanya sebagai latar belakang tingkah laku. Kajian pada haiwan (Pitchers et al., 2010, daripada kumpulan penyelidikan yang sama yang membuktikan mekanisme utama ΔFosB) mendapati bahawa pengalaman seksual sahaja menyebabkan peningkatan ΔFosB dalam nukleus akumbens, VTA, dan korteks prefrontal — dan, pentingnya, bahawa pengalaman seksual itu meningkatkan sensitiviti haiwan terhadap ganjaran amphetamin. Kedua-dua penguat itu tidak hanya berlaku bersama; terdapat bukti langsung bahawa ia saling meningkatkan kesan pada laluan molekul yang sama.

- Struktur sesi menghilangkan satu faktor perlindungan yang sentiasa ditekankan dalam panduan ini. Sesi chemsex biasanya berlangsung selama berjam-jam hingga berhari-hari dengan pengambilan semula ubat berulang kali dan tidur yang sangat sedikit — dan Bahagian 12 telah menunjukkan bahawa gangguan tidur boleh menjejaskan proses pembersihan badan. Secara struktur, ini hampir seperti gabungan faktor risiko yang terburuk yang dijelaskan dalam keseluruhan panduan ini, yang berlaku pada masa yang sama, berulang kali.

GHB/GBL membawa risiko yang berbeza dan serius yang tidak berkaitan dengan ΔFosB: ketergantungan boleh berkembang dalam beberapa minggu penggunaan secara berkala, dan penarikan berlaku melalui mekanisme GABA yang sama seperti alkohol dan benzodiazepine. Ia boleh menyebabkan delirium, kejang, dan komplikasi yang teruk sehingga memerlukan rawatan di unit pemantauan rapi. Menghentikan penggunaan GHB/GBL secara berkala secara tiba-tiba dan tanpa pengawasan perubatan adalah berbahaya. Ini adalah kategori amaran yang sama seperti yang terdapat pada permulaan panduan alkohol — anggaplah amaran ini dengan sangat serius.

Mengenai hasil: kajian klinikal mengenai penggunaan methamphetamine yang berkaitan dengan aktiviti seks kumpulan (chemsex) mendokumentasikan kadar yang jauh lebih tinggi bagi kemurungan, kebimbangan, PTSD, dan psikosis berbanding populasi umum, yang semakin merosot dengan tahap ketergantungan — dan kajian rawatan GHB/GBL secara khusus menunjukkan penggunaan pelbagai bahan dan penggunaan yang lebih berat sebagai faktor yang meramalkan kadar keberhasilan rawatan yang rendah. Ini selaras dengan, tetapi tidak sepenuhnya dijelaskan oleh, mekanisme ΔFosB dalam panduan ini — sebahagian daripadanya adalah data psikiatri dan hasil rawatan yang didokumentasikan secara berasingan.

10. Cuti Dadah, "Permulaan Baru," dan Mengapa Kekambuhan Kembali Lebih Cepat.

Ini adalah salah satu bahagian yang paling penting dalam panduan ini, kerana ia menjelaskan sesuatu yang hampir semua orang dalam proses pemulihan telah alami dan sangat sedikit yang pernah dijelaskan kepada mereka: rehat yang disengaja — "rehat toleransi," "sebulan

bebas," atau "percubaan untuk memulakan semula" — diikuti dengan penggunaan semula, dan kecanduan kembali sepenuhnya hampir serta-merta. Bukan secara bertahap selama beberapa minggu seperti kali pertama. Kembali, dengan cepat, seolah-olah tidak ada waktu berlalu.

[MUNGKIN] (berdasarkan mekanisme kromatin yang telah ditetapkan dalam Bahagian 4, dan diterapkan kepada pemulihan — paradigma yang mapan dalam kajian semula semula haiwan)

Berikut adalah sebabnya perkara itu berlaku, dalam bahasa yang mudah: rehat sebenarnya membenarkan protein ΔFosB itu sendiri untuk terurai — bahagian "reset" itu adalah benar, dan ia adalah bahagian yang diterangkan dalam jadual masa Bahagian 3. Tetapi Bahagian 4 menerangkan sesuatu yang ditinggalkan oleh protein itu semasa ia hilang: kromatin yang telah diubah suai pada gen tertentu (ditekan pada c-fos melalui HDAC1, dibuka pada CDK5/GluA2/ARC melalui BRG1), dan peningkatan ketumpatan dendrit spine secara fizikal pada neuron-neuron litar ganjaran yang terlibat. Tiada apa-apa daripada itu yang kembali ke keadaan asal pada jadual masa yang sama seperti protein itu. Litar itu tidak kembali kepada struktur pra-ketergantungan hanya kerana ΔFosB. ia sendiri telah disempurnakan — ia adalah litar yang bersedia tetapi berada dalam keadaan tenang sementara.

Apabila penggunaan dadah disambung semula, ia tidak lagi mencetuskan ΔFosB dalam litar yang belum pernah terdedah sebelum ini, seperti yang berlaku pada kali pertama. Sebaliknya, ia mencetuskan semula ΔFosB pada litar yang sudah mempunyai kepadatan sinaps, ekspresi reseptor, dan aksesibiliti kromatin yang sedia ada dari sebelumnya — mekanisme yang telah dibina sekali dan tidak pernah dibongkar sepenuhnya. Membina semula kumpulan ΔFosB yang stabil dan terkumpul pada litar yang telah "dipersiapkan" mungkin memerlukan pendedahan berulang yang jauh lebih sedikit berbanding dengan pembinaan pada kali pertama, kerana kebanyakan kerja struktur hiliran sudah selesai. Ini selaras dengan paradigma "drug-primed reinstatement" klasik dalam kajian relaps pada haiwan, di mana Satu pendedahan semula selepas tempoh berhenti mengambil dadah boleh memulihkan perilaku mencari dadah dengan lebih cepat berbanding masa yang diperlukan untuk membentuk perilaku tersebut pada awalnya — dan ini adalah penjelasan biologi yang paling logik untuk fenomena "saya terus kembali menggunakannya, serta-merta, pada tahap yang sama, dan tidak dapat menjelaskan mengapa ia kembali begitu cepat."

Implikasi praktikalnya bukanlah bahawa rehat itu tidak berharga—mengurangkan masa pendedahan masih penting, dan sebarang pengurangan dalam jumlah kumulatif ΔFosB adalah peningkatan yang nyata dan fizikal. Implikasinya adalah bahawa rehat tidak boleh dirancang atau dipercayai sebagai permulaan semula kepada sifar. Litar tersebut mengingati lebih banyak daripada yang diingati oleh protein, dan meneruskan penggunaan selepas rehat secara biologi lebih dekat dengan meneruskan cerita yang sudah bermula daripada memulakan yang baru.

11. Penuaan Sel dan Neuroinflamasi.

[MUNCUL] (model haiwan; bidang yang lebih baharu dan kurang mantap berbanding Bahagian 1–4)

Peranan FosB meluas melangkaui litar ketagihan ke dalam penuaan sel dan biologi tekanan. Sebagai sebahagian daripada kompleks faktor transkripsi AP-1 (berpasangan terutamanya dengan JunD), ia terlibat dalam laluan yang berkaitan dengan penuaan sel — keadaan di mana sel berhenti membahagi dan mengambil profil fungsi yang berbeza, yang sering bersifat radang.

- Dalam neuron pasca-mitosis, yang tidak boleh membahagi, tekanan kronik atau eksitotoksisiti boleh mendorong sel ke dalam keadaan yang berkaitan, iaitu penuaan pramatang teraruh oleh tekanan (SIPS). Aktiviti ΔFosB yang berterusan, bersama

dengan faktor berkaitan (EGR3), dikaitkan dengan peningkatan ekspresi gen tindak balas kerosakan DNA (GADD45B/G) dan p21 (CDKN1A), yang dalam konteks ini boleh menjejaskan plastisiti sinaptik dan mengurangkan neurogenesis hippocampus.

- Dalam sel-sel bukan neuron — astrosit dan mikroglia — aktiviti AP-1 yang berterusan dikaitkan dengan Fenotip Pembebasan yang Berkaitan dengan Penuaan (SASP): sel glial yang telah mengalami penuaan mengeluarkan molekul pensinyalan radang yang boleh menyebarkan keradangan neuro yang rendah kepada sel-sel di sekitarnya. Peningkatan hormon tekanan kronik (CRF, glukokortikoid) mungkin mempercepatkan gelung ini.
- Hubungan ini tidak sememangnya merbahayakan secara seragam — konteks dan kawasan otak adalah penting. Dalam hipotalamus, ekspresi ΔFosB yang meningkat dikaitkan dengan kesan metabolik yang melindungi dalam model haiwan yang semakin tua (toleransi glukosa yang lebih baik, peningkatan berat badan yang kurang berkaitan usia). Dalam beberapa kajian model kejang dan Alzheimer, pengumpulan ΔFosB di hippocampus seolah-olah mengehadkan kehilangan sel akibat rangsangan berlebihan, walaupun ia menjejaskan beberapa fungsi memori — ia adalah satu pertukaran yang sebenar, bukan sekadar kesan negatif.

Bahagian ini disertakan untuk kelengkapan dan kerana ia adalah bidang penyelidikan aktif tentang molekul yang sama — bukan kerana ia mengubah apa-apa dalam bahagian garis masa pemulihan di atas. Ia adalah kajian yang lebih baharu dan kurang mantap berbanding mekanisme ketagihan dalam Bahagian 1 dan 4.

12. Apa yang Sebenarnya Membantu — Disokong oleh Kajian yang Sama.

- Kekal bebas daripada penggunaan narkotik — ini adalah faktor utama, dan satu-satunya cara untuk menghentikan peningkatan kadar penggunaan daripada terus meningkat dengan lebih cepat daripada kadar pemulihan.

[DITETAPKAN] Senaman sukarela juga menyebabkan perubahan FosB dalam nucleus accumbens — melalui laluan yang berbeza daripada dadah terlarang, iaitu laluan yang dikaitkan dalam model haiwan dengan ketahanan dan pengurangan keinginan untuk mengambil dadah, berbanding dengan laluan yang maladaptif. Protein yang sama, apabila diinduksi dengan cara yang berbeza, boleh bertindak melawan kebiasaan, bukannya menyebabkannya.

- Tidur — proses pembersihan sel melalui proteasom bergantung secara besar kepada tidur yang mencukupi; kekurangan tidur kronik boleh menghalang proses pemulihan.
- Pengurangan tekanan — tekanan kronik secara berasingan mendorong peningkatan ΔFosBnya sendiri melalui paksi HPA, yang bertumpu pada peningkatan yang disebabkan oleh bahan.
- Masa, dalam realiti— fasa keteguhan struktur dalam Bahagian 3 dan 4 berlangsung selama beberapa minggu hingga beberapa bulan, bukan hari. Menganggap jangka masa dua minggu adalah keseluruhan cerita boleh menyebabkan pencetus kekeliruan yang boleh dielakkan apabila keinginan kembali muncul kemudian disebabkan oleh faktor biologi—dan seperti yang dinyatakan dalam Bahagian 10, meneruskan penggunaan pada titik itu akan memulakan semula proses pada litar yang sudah "terlatih", bukan litar yang "naif".

Nota Penutup

ΔFosB menjelaskan, secara mekanistik, mengapa suatu kebiasaan boleh terus menarik seseorang walaupun alasan untuk berhenti sudah jelas — dan mengapa, walaupun berhenti, tidak sama dengan kembali ke keadaan asal. Ia bukanlah gambaran keseluruhan, ia belum boleh diuji dengan tepat pada seseorang yang masih hidup seperti yang diinginkan oleh ramai

orang, dan tiada ujian yang ada hari ini yang boleh memberikan tarikh pemulihan peribadi. Gunakan ia seperti cara kerangka kerja Recovery Kernel meminta anda menggunakan setiap bahagian biologi — sebagai satu lapisan yang jujur dan berkembang dalam gambaran yang lebih besar, bukan sebagai keputusan.

Bacaan tambahan dalam siri ini: Cara Pulih dari Alkohol, Cara Pulih dari Kokain, Cara Pulih dari Crack Kokain, dan Kompendium Protokol Lengkap (Jilid III — Ketergantungan Perilaku & Jebakan Farmakologi, dan Jilid I — Masuk Krisis & Asas Biologi).